

CORR. VS S. 643, 899

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Display Selected
<input type="checkbox"/> Print/Save Selected	Free
<input type="checkbox"/> Send Results	

1. 5/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009746019

WPI Acc No: 1994-025870/199403

XRAM Acc No: C94-011906

Treating disrupted epidermis or dysfunctional epidermal barrier - comprises topically applying lipid compsn. contg. cholesterol, aryl-ceramide, ceramide and essential and non-essential fatty acids

Patent Assignee: UNIV CALIFORNIA (REGC); CELLEGY PHARM INC (CELL-N)

Inventor: ELIAS P M; FEINGOLD K R; THORNFELDT C R; THORFELDT C R

Number of Countries: 047 Number of Patents: 019

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
WO 9400127	A1	19940106	WO 93US5798	A	19930618	199403	B
AU 9346387	A	19940124	AU 9346387	A	19930618	199420	
EP 644764	A1	19950329	EP 93916589	A	19930618	199517	
			WO 93US5798	A	19930618		
TW 250434	A	19950701	TW 93106885	A	19930825	199536	
JP 7507326	W	19950810	WO 93US5798	A	19930618	199540	
			JP 94502453	A	19930618		
AU 670613	B	19960725	AU 9346387	A	19930618	199637	
AU 9660622	A	19960912	AU 9346387	A	19930618	199644	
			AU 9660622	A	19960719		
AU 9660623	A	19960912	AU 9346387	A	19930618	199644	
			AU 9660623	A	19960719		
US 5643899	A	19970701	US 92901052	A	19920619	199732	
			US 92952934	A	19920929		
			US 92953603	A	19920929		
			WO 93US5798	A	19930618		
			US 95347363	A	19950227		
AU 679413	B	19970626	AU 9346387	A	19930618	199734	
			AU 9660623	A	19960719		
AU 680169	B	19970717	AU 9346387	A	19930618	199739	
			AU 9660622	A	19960719		
JP 2686365	B2	19971208	WO 93US5798	A	19930618	199803	
			JP 94502453	A	19930618		
BR 9306564	A	19990112	BR 936564	A	19930618	199908	
			WO 93US5798	A	19930618		
CA 2137001	C	19990504	CA 2137001	A	19930618	199936	
			WO 93US5798	A	19930618		
EP 644764	B1	20000517	EP 93916589	A	19930618	200028	
			WO 93US5798	A	19930618		
ES 2145052	T3	20000701	EP 93916589	A	19930618	200036	
DE 69328682	E	20000621	DE 628682	A	19930618	200037	
			EP 93916589	A	19930618		
			WO 93US5798	A	19930618		
KR 179393	B1	19990320	WO 93US5798	A	19930618	200043	
			KR 94704646	A	19941219		
MX 199860	B	20001128	MX 935138	A	19930825	200215	

Priority Applications (No Type Date): US 92953603 A 19920929; US 92901052 A 19920619; US 92952934 A 19920929; US 95347363 A 19950227

Cited Patents: 10Jnl.Ref; EP 278505; EP 556957; EP 97059; ES 2013792; GB 2178312; JP 61260008; WO 8600015; WO 9001323

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
WO 9400127	A1	E 34	A61K-031/575	
Designated States (National): AT AU BB BG BR BY CA CH CZ DE DK ES FI GB				
HU JP KP KR KZ LK LU MG MN MW NL NO NZ PL PT RO RU SD SE SK UA US VN				
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL				
OA PT SE				
AU 9346387	A		A61K-031/575	Based on patent WO 9400127
EP 644764	A1	E		Based on patent WO 9400127
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC				
NL PT SE				
TW 250434	A		A61K-031/16	
JP 7507326	W	13	A61K-031/715	Based on patent WO 9400127
AU 670613	B		A61K-031/575	Previous Publ. patent AU 9346387
Based on patent WO 9400127				
AU 9660622	A		A61K-007/48	Div ex application AU 9346387
AU 9660623	A		A61K-007/48	Div ex application AU 9346387
US 5643899	A	13	A61K-031/59	CIP of application US 92901052
CIP of application US 92952934				
CIP of application US 92953603				
Based on patent WO 9400127				
AU 679413	B		A61K-007/48	Div ex application AU 9346387
Previous Publ. patent AU 9660623				
AU 680169	B		A61K-007/48	Div ex application AU 9346387
Previous Publ. patent AU 9660622				
JP 2686365	B2	14	A61K-031/715	Previous Publ. patent JP 7507326
Based on patent WO 9400127				
BR 9306564	A		A61K-031/575	Based on patent WO 9400127
CA 2137001	C	E	A61K-031/70	Based on patent WO 9400127
EP 644764	B1	E	A61K-031/575	Based on patent WO 9400127
Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC				
NL PT SE				
ES 2145052	T3		A61K-031/575	Based on patent EP 644764
DE 69328682	E		A61K-031/575	Based on patent EP 644764
Based on patent WO 9400127				
KR 179393	B1		A61K-031/575	
MX 199860	B		A61K-007/48	

Abstract (Basic): WO 9400127 A

Treating the epidermis of a terrestrial mammal suffering from a condition characterised by a perturbed epidermal barrier function, comprises topically applying a compsn. comprising the lipids: (a) cholesterol, and (b) an acylceramide or a glyceroceramide. The mole ratio of (a):(b) is 0.25:5:1.

(B) Also claimed is a method as above wherein the lipids comprise (a), (b) and (c) an essential fatty acid, and/or (d) a nonessential fatty acid of 12-20C. The mole ratio of (a):(b):(c):(d) is (2-5):(1:3):(1-3):(1.5-3.5).

USE/ADVANTAGE - The method can be used in the treatment of mammalian skin, including humans, domestic pets, livestock and other farm animals. The lipid compsn. will correct a defective epidermal barrier in a skin or mucous membrane disease or condition and will fortify the barrier to prevent its disruption due to environmental insults. The compsn. ameliorates epidermal hyperproliferation and diminished inflammation resulting in significant prolonged or complete remission and prevents recurrence of the cutaneous lesions of papulosquamous and eczematous diseases. The lipid compsn. can be used to treat premature infants under 33 weeks gestational age; atopic and seborrhoeic dermatitis and other genetically predisposed dermatitides; eczematous dermatitis; ulcers or erosions due to cutaneous trauma including chemical or thermal burns or vascular compromise of ischaemia including venous, arterial, embolic or diabetic ulcers; ichthyoses; epidermolysis bullosa; psoriasis, etc. The compsn. also acts as a moisturising agent.

Dwg. 0/0

Title Terms: TREAT; DISRUPT; EPIDERMIS; BARRIER; COMPRISE;

TOPICAL; APPLY; LIPID; COMPOSITION; CONTAIN; CHOLESTEROL; ARYL; CERAMIDE;
CERAMIDE; ESSENTIAL; NON; ESSENTIAL; FATTY; ACID

Derwent Class: B01; B05; C03; D21

International Patent Class (Main): A61K-007/48; A61K-031/16; A61K-031/575;
A61K-031/59; A61K-031/70; A61K-031/715

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-007/40;
A61K-031/20; A61K-031/23; A61K-031/557; A61K-031/575; A61K-031-20;
A61K-031-23; A61K-031-16; A61K-031/70; A61K-031-575

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.



© 2005 Dialog, a Thomson business

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平7-507326

第3部門第2区分

(43)公表日 平成7年(1995)8月10日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内登録番号	F I
A 61 K 31/715	ABE		
7/00	E	9051-4C	
7/40		7252-4C	
7/48		9051-4C	
		8314-4C	A 61 K 37/ 20
			ABE
	審査請求 有	予備審査請求 有	(全 13 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号	特願平6-502453
(86) (22)出願日	平成5年(1993)6月18日
(85)翻訳文提出日	平成6年(1994)12月19日
(86)国際出願番号	PCT/US93/05798
(87)国際公開番号	WO94/00127
(87)国際公開日	平成6年(1994)1月6日
(31)優先権主張番号	901, 052
(32)優先日	1992年6月19日
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	952, 934
(32)優先日	1992年9月29日
(33)優先権主張国	米国(US)

(71)出願人	ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア アメリカ合衆国 94612 カリフォルニア州 オークランド トウェンティーセンンド フロア レイクサイド ドライブ 300
(72)発明者	エリアス、ビーター エム. アメリカ合衆国 94965 カリフォルニア州 ミュール ビーチ スター ルート ボックス 601
(74)代理人	弁理士 中島 淳 (外5名)

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 表皮保湿およびバリア機能の修復のための脂質

(57)【要約】

破壊されたもしくは異常機能の表皮バリアを有する皮膚および粘膜の障害がある種の主要な三種の表皮脂質種またはそれらの構造的に類似の前駆体、異性体または同族体の特定の範囲の割合からなる調合物の局所適用によって治療ないしは予防する。本発明は下記の脂質種、すなわちコレステロール、アシルセラミド、セラミドおよび必須および非必須脂肪酸の二つ又はそれ以上の成分の独特な組合せ体を利用する。これらの組合せ体は保湿剤としておよびバリア機能の修復のための薬剤として有効である。これらの構造体は保湿剤およびバリア機能の修復のための薬剤のいずれとしても有効である。これらの組成物のうちのいくつかはワセリンおよびグリセリンなどのような公知の保湿剤を添加することによって更に改良される。

特表平7-507326 (2)

請求の範囲

1. 損乱された表皮のバリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して：

- (a) コレステロールおよび
- (b) アシルセラミド

の脂質を含む治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用することを含み、脂質 (b) に対するモル比を約 0.25 : 1 ないし約 5 : 1 とすることを特徴とする方法。

2. 前記モル比が約 1.5 : 1 ないし約 3.5 : 1 であり、前記アシルセラミドのアシル基が 18 ないし 20 の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基である請求項 1 記載の方法。

3. 前記モル比が約 2 : 1 であり、前記アシルセラミドのアシル基が 18 ないし 20 の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基である請求項 1 記載の方法。

4. 損乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して：

- (a) コレステロール、
- (b) アシルセラミド、

(c) 12 ないし 20 の炭素原子を頭中に有する少なくとも一つの脂肪酸の脂質を含む治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用することを含み、脂質 (a) : (b) : (c) のモル比を (0.25-5) : (1-3) : (1.5-3.5) とすることを特徴とする方法。

5. 前記アシルセラミドのアシル基が 18 ないし 20 の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基でありとして脂質 (c) は 16 ないし 18 の炭素原子を含む脂肪酸である請求項 4 記載の方法。

1.2. 前記必須脂肪酸がリノール酸であり前記非必須脂肪酸がステアリン酸であり、そして脂質 (a) : (b) : (c) : (d) のモル比が 3 : 1 : 1 : 1 である請求項 9 記載の方法。

1.3. 損乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して：

- (a) コレステロール、および
- (b) グリコセラミド

の脂質を含む治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用し、脂質 (a) の脂質 (b) に対するモル比を約 0.25 : 1 から約 5 : 1 とすることを特徴とする方法。

1.4. 脂質 (b) がグリコシルセラミドおよびガラクトセラミドからなる群より選ばれている組成員である請求項 1.3 記載の方法。

1.5. 損乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置する方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して：

- (a) コレステロール、

- (b) グリコセラミド、

(c) 12 ~ 20 の炭素原子を頭中に有する少なくとも一つの脂肪酸の脂質を含む、治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施用することを含み、(a) : (b) : (c) のモル比を (0.25-5) : (1-3) : (1.5-3.5) とすることを特徴とする方法。

1.6. 脂質 (b) がグリコシルセラミドおよびガラクトセラミドからなる群より選ばれている組成員である請求項 1.5 記載の方法。

1.7. 損乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置する方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して、グ

6. 前記アシルセラミドのアシル基が 18 ないし 20 の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基であり；脂質 (c) がパルミチン酸でありとして脂質のモル比 (a) : (b) : (c) が (1.5-2) : 1 : 3 である請求項 4 記載の方法。

7. 前記アシルセラミドのアシル基が 18 ないし 20 の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基であり；脂質 (c) がパルミチン酸でありとして脂質のモル比 (a) : (b) : (c) が 4 : 1 : 2.5 である請求項 4 記載の方法。

8. 前記アシルセラミドのアシル基が 18 ないし 20 の炭素原子を含む脂肪酸のアシル基であり；脂質 (c) がステアリン酸でありとして脂質のモル比 (a) : (b) : (c) が 2 : 1 : 3 である請求項 4 記載の方法。

9. 損乱された表皮バリア機能によって特徴づけられる状態におかれている陸生哺乳類の皮膚炎を処置するための方法において、前記方法が前記皮膚炎に対して：

- (a) コレステロール、

- (b) セラミド、

- (c) 必須脂肪酸および

(d) 12 ないし 20 の炭素原子を頭中に有する非必須脂肪酸は脂質からなる治療的に有効量の薬剤組成物を外的に施すことを含み、脂質 (a) : (b) : (c) : (d) のモル比を (2-5) : (1-3) : (1-3) : (1.5-3.5) とすることを特徴とする方法。

10. 前記必須脂肪酸がリノール酸でありとして前記非必須脂肪酸がパルミチン酸およびステアリン酸からなる群より選ばれた成分である請求項 9 記載の方法。

11. 前記必須脂肪酸がリノレン酸であり、そして前記非必須脂肪酸がパルミチン酸およびステアリン酸からなる群より選ばれた成分であり、そして脂質 (a) : (b) : (c) : (d) のモル比が 3 : 1 : 1 : 1, 2 : 1 : 1 : 1, 2 : 2 : 1 : 1, 1 : 1 : 1 : 2 および 1 : 1 : 1 : 3 からなる群より選ばれる請求項 9 記載の方法。

リコセラミドとアシルグリコセラミドからなる群より選ばれ、グリコ部分がトレハロースである治療的に有効量の組成成分を外的に施用することを特徴とする方法。

1.8. 前記薬剤組成物がさらにペトロラクタン、グリセリンおよびワセリンとグリセリンとの混合物からなる群より選ばれた成分を含む請求項 1, 4, 9, 13, 15 または 17 項に記載の方法。

1.9. 前記脂質類が全体として約 0.1 ないし約 6.0 質量% の前記薬剤組成物を含む残部が薬理学的に許容し得る担体である請求項 1, 4, 9, 13, 15 または 17 項に記載の方法。

2.0. 前記脂質類が全体として約 1 ないし約 2.0 質量% の前記薬剤組成物を含み残部が薬理学的に許容し得る担体である請求項 1, 4, 9, 13, 15 または 17 項に記載の方法。

明細書

表皮保護およびバリヤ機能の修復のための脂質

本発明は皮膚に対して施用される外用調合物の分野に関する。このような調合物の投与によって求められる様々の効果の中には軟化および水和ならびに表皮バリヤ機能の修復がある。本発明は特に脂質および脂質調合物の施用ならびに表皮の異常増殖およびバリヤ (Barrier) 機能の破壊を示す皮膚または粘膜の疾患あるいは疾病を示している対象の治療に関する。

発明の背景

皮膚は身体の最大の器官であり、哺乳類の組織を周囲の水および乾燥環境から保護する。環境への過剰な経皮的水分の損失に対するバリヤの維持は全ての陸生動物の生存にとって重要である。哺乳類ではこのバリヤは絶対的に角質層として知られている無核の角質化した疊外層によって形成されている。粘膜および内質層の最深層は高密度のケリコスフィンゴ脂質層を含み、これらは角質顆粒が外側の成熟により無核になるにつれて次第に代謝されてセラミドになる。皮膚や粘膜の様々の疾患や状態において表皮バリヤの局部的または全体的な変態が生じる。これらの変態は皮膚の病変部の形態に大きくかゝわるだけではなく、たとえば乾燥におけるケーブナ (Koepner) 現象などのようある種の皮膚疾患を引き起す。通常の保護剤および軟化剤はバリヤや機能の破壊を生じる。

角質層脂質の細胞間二重薄膜が機能バリヤの重要な構成成分であることが一般に認められている。表皮脂質は極性および無極性の混合物からなる。三種類の主要な脂質は豚鼠基準でセラミド (40%)、コレステロール (20-25%) および遊離脂肪酸 (20-25%) である。後者の群には必須脂肪酸、リノール酸および別の非必須脂肪酸が含まれる。さらにヒトの表皮にはその分子構造としてアミド結合によって骨格に結合された炭素原子数30のオーオキシ酸残基を有し、この複雑な自体はリノレン酸でヒエーステル化されている独特なアシルスフィンゴ脂質を含む。スフィンゴイド骨格が含まれている。

表皮バリヤの健全性に対する三種の主要な表皮脂質の重要性は急激なおよび緩慢なバリヤ破壊の後でそれらの合成が増大することによって示される。それらの夫々の律速酵素の抑制によってこれら三種の主要な表皮脂質のいずれか一つのものの濃度が低下し、それによってバリヤ機能の修復に大きな遅れが生ずる。

コレステロール合成のインヒビターであるロバスタチンは正常な表皮に施されるとバリヤの欠陥を生じる。ロバスタチンの施用後、コレステロールの合成は迅速に正常化するが、脂肪酸の合成は上昇し続ける。これは脂肪酸：コレステロール比の乱れが変態されたバリヤ機能の原因であることを示唆している。

理論的には夫々の脂質を個々にまたは他の脂質との二成分系として施用することにより損失した皮膚に対して施す際にバリヤの修復が促進されるはずであることが示されるが、これは実際には起こらない。たとえば必須脂肪酸であるリノール酸の欠乏によって生じるバリヤ不全に到っているマウスにおいては、リノール酸だけを局所的に施用すると全身的な欠乏状態が改善されるまでにバリヤ機能の変質がさらに悪化する。

以下は破壊されたもしくは機能の変質を起こした表皮機能に関連しもしくはそれらを生じさせる場合および皮膚の状態である。

(1) 憩胎期間が3-3週間以内の未熟児の罹患率および死亡率の重要な原因是液体および電解質の異常、異常体温、および皮膚感染である。成体したバリヤ機能の発達は適切な量のこれらの三種の主要な脂質が適切な割合で蓄積することと一致する。

(2) 体の広範な領域にわたる分画のはつきりしない鱗片状の搔痒または疼痛を作らる現象とする一群の炎症性で異常増殖性の皮膚疾患である過敏性湿疹。二つの最も一般的なタイプはアトピー性および脂漏性の皮膚炎である。両者ともに遺伝的な素因がありそして臨床的には対象とならない皮膚においてさえも角質層脂質およびバリヤ機能の異常を示す。その他の主な湿疹性の皮膚炎は溶剤、薬品、洗剤、熱水、低湿度、紫外線またはX線の照射による環境的なもしくは職業的な損傷から生じる。これらの疾患にはアレルギー性のまたは刺激剤との接触性によ

これら各脂質層は角質層の恒常性にとって重要であるが、特にセラミドはそれらが大きな重量を占めることおよび相違的な特性のために重要である。セラミドの保湿度は知られている。花王株式会社の特許公開公報 (特開昭65-24391号) には豚鼠原子頭長が10-26のスフィンゴイド基質および一つまたは以上のその他の角質層脂質からなる牛のセラミドを含む調合物が開示されている。この調合物の目的は保水性を増大させかつ肌あれを改善すること (保護) にある。

脂質の保湿度成分としての大きな効力にもかかわらず、保湿性についての花王の開示において示されたセラミドおよび脂質の組合せ体を含む個々の脂質の多くのものは損傷した皮膚に施用した場合、実際にはバリヤの修復を容易にすることよりもこれを防ぐことが研究によって実証された。したがって、この種の調合物は表皮脂質を施した際に急性もしくは慢性的に損傷されている表皮バリヤが、正常な皮膚または単に乾燥したあれた皮膚とは異なる反応を示すために皮膚および粘膜の疾患の病変部を悪化させることになる。

バリヤ修復を行う物質は全て保湿剤として有効であるがその逆は正しくない。たとえば、皮膚の調和およびそれは角質層の異常な剥離の表われであるが、これらの状態は角質層バリヤの機能とは関連していないことが多い。たとえば、アトピー性皮膚炎にかかっている患者的皮膚は保湿的な水分損失によって測定した場合バリヤ機能が不全であるが、調和が肉眼視されることはない。

保湿剤は角質層の水分を増大させる物質として定義される。皮膚の導電率測定は最も正確な水分分析法である。皮膚導電率が高く測定されることは含水分が高いことを示す。高い含水分は保湿度が高いことを示すがこれは良好なバリヤ機能を示すものではない。たとえば、粘膜は極めて高い含水分によって湿潤であるがバリヤ機能に乏しい低い。また角質層の厚さもバリヤ機能とは関連しない。正常な外観の掌と足裏は極めて厚い角質層と高い含水分を有するがバリヤ機能には比較的乏しい。

すべての保湿剤は内臓で見える調和および肌あれを一時的には減少させるがそれらは通常角質層のバリヤの健全さをほとんどまたは全く改善しない。

る皮膚炎、クラケレ (craquelee) 湿疹、光アレルギー性、植物毒性または植物光線による皮膚炎、放射および阻血による皮膚炎がある。クラケレ湿疹は表皮バリヤの完全な破壊が生じ、そして炎症および異常増殖を生じるような奇詭な状態に至った脱水または乾燥した皮膚として始まる。湿疹性皮膚炎の主な治療としては抗生素を含まない外用ホリコステロイドおよび全身的抗ヒスタミン剤がある。悪いことに、皮膚は病変部が明らかに臨床的に消失した後、数ヶ月間に渡って過敏な状態となっており、極めて僅かな環境的な傷害によって病変部に迅速な反応が生じる。従って、臨床的に関連のないまたは関連する皮膚のバリヤを正常化して疾病的悪化を防止および/または疾病的度合を制約するような効果的な治療薬に対する必要が大きい。

(3) 湿疹および闊れは皮膚または粘膜の外傷あるいは阻血によって生じる。これらの傷害には化学的または熱的火傷および静脈または動脈の塞栓症のような血管の損傷または感染性の潰瘍が含まれる。これらの病変部は疼痛を与えるのみならず原病の侵入口となる。現在の治療は主として抗生素、被覆包帯および血管遮断などからなる。

(4) 魚鱗病は異常なバリヤ機能および表皮の異常増殖を伴うもしくは伴わない異常な表皮の角質化の障害を特徴とする一群の不治の奇形の通常ないしは稀な遺伝性疾患である。これらの疾患に対する信頼はレチノイドの全身的投与および外用ならびにヌキシ酸およびサリシル酸の外用である。これらの治療法は著しい局所的な副作用を生じることがあり、そしてレチノイドの全身的投与およびサリシル酸の外用は重大な全身的な毒性をもたらす恐れがある。

(5) 表皮水疱症は表皮/皮膚機能の欠損または欠損から生じる一群の稀な遺伝的疾患である。正常な皮膚への日常の行為による皮膚外傷は外皮の完全なまたは部分的な損傷を生じて水疱、ただれおよび潰瘍を生じさせる。一つの形式についての唯一の治療はディフェニルヒドантインおよび/またはレチノイドの全身投与である。いずれの治療法も持続的に用いることによって極めて多くの重大な全身的副作用を生じる。

(6) 乾癬は外傷を受けた体の部分特に膝、肘、手、足および頭皮に最もしばしば局在する最も分画された鱗片状の斑点を特徴とする著しく異常な増殖を示す炎症性の丘疹鱗状の疾患である。現在とり得るほとんどすべての局所的および全身

特表平7-507326 (5)

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ であり、 R' が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ のいずれかであり、 R' がアルキルあるいは α -オキシアルキルであり、そして X がHであるサブクラスは"セラミド"として記載される。

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ 、 R' が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ であり、 R' が R'' および R'' の双方がアルキルまたは α -オキシアルキルであるアルカノイルであり、そして X がHであるサブクラスは" ω -エステル化セラミド"または"アシルセラミド"として記載される。

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ 、 R' が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ であり、 R' がアルキルまたは α -オキシアルキルでありそして X が直鎖類のサブクラスは"セレブロシド"として記載される。

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ 、 R' が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ のいずれかであり、 R' が R'' および R'' の双方がアルキルあるいは α -オキシアルキルであるアルカノイルであり、そして X が直鎖類、特に二価類であるサブクラスは" ω -エステル化セレブロシド"または"アシルグリコシルスフィンゴ脂質"として記載される。

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ であり、 R' が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ のいずれかであり、 R' が R'' および R'' の双方がアルキルあるいは α -オキシアルキルであり、そして X が直鎖類、特に二価類であるサブクラスは"セレブロシド"または"アシルグリコシルスフィンゴ脂質"として記載される。

R' が $\begin{array}{c} O \\ | \\ C \end{array}$ であり、 R' が $\begin{array}{c} CH \\ | \\ CH \end{array}$ または $\begin{array}{c} CH-OH \\ | \\ CH \end{array}$ のいずれかであり、 R' が R'' および R'' の双方がアルキルあるいは α -オキシアルキルであり、そして X が直鎖類、特に二価類であるサブクラスは"セレブロシド"または"アシルグリコシルスフィンゴ脂質"として記載される。

ここで用いられる用語"アルキル"は、飽和および不飽和の(すなわち一つまたはそれ以上の二重結合を含む)そして一価または二価の双方の直鎖および枝分れ鎖基を併用式中の基の位置によって示すように含んでいる。一般に直鎖基が好ましい。 α -オキシアルキルとして示される基は α -オキシ脂肪酸から誘導され、 α 位置はエステルまたはアミド結合におけるカルボキシル基に隣接する炭素原子

らしい。

これらの化合物の多くのものは自然に存在しており、特に哺乳類の角質層およびその他の哺乳類の組織中に存在している。セラミドおよびセレブロシドは脳組織、神経組織およびその他の哺乳類の組織から抽出され、特に牛の脳およびヒトの脳組織から抽出される。"ガラクトセレブロシドI型"と書かれた用語はたとえば牛の脳から抽出された混合物を示し、そして R' 部分の約9.8%は α -オキシ酸である。"ガラクトセレブロシドII型"と記載された混合物は同様に牛の脳から抽出され、 R' 部分について約9.8%が非オキシ脂肪酸である主としてカルボン酸およびリグノセリン酸である点が"ガラクトセレブロシドI型"と異なる。カルボン酸およびリグノセリン酸はいずれも炭素原子2個の脂肪酸であり、カルボン酸は一つの二重結合を有している。"セラミドIII型"と記載された混合物は牛の脳のスフィンゴミエリンに対するホスホリバーゼCの作用によって生成され、 R' 部分は主としてステアリン酸(炭素原子数18、飽和)およびカルボン酸である。"セラミドIV型"と記載された混合物はそれがステアリン酸およびカルボン酸ではなく α -オキシ酸を含有する点を除いてはセラミドIII型に類似している。これらの全ての混合物は半円ミズーリ州セントルイスのシグマ・ケミカル(Sigma Chemical)社等のような大規模な化学会社から商業的に入手でき、そして哺乳類の組織からの直接の抽出物でないものはたとえばモリソン、ダブリュ、アール(Morrison, W. R.)によるバイケム、バイオフィジクス、アクタ(Biochem. Biophys. Acta)176:537(1969)およびカーター、エイチ、イー(Carter, H. E.)等によるジエイ、リビド、レス(J. Lipid Res.)2:228(1961)等のような文献に記載された技術によって生成することができる。

ある種の特定のスフィンゴイド化合物が特に好ましい。セラミドおよびセレブロシドの中、好ましい化合物は牛のセラミドIII型およびIV型ならびに牛のセレブロシドI型である。 ω -エステル化セラミドおよびセレブロシドの中、好ましい化合物はN-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-エイコサスフィンジェニン、N-(ω -O-リノレイル)-ドトリアコンタノイル-エイコサスフィンジェニン、グルコシル- β 1-N-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-エイコサスフィンジェニン、グルコシル- β 1-N-(ω -O-リノレイル)-ドトリアコンタノイル-エイコサスフィンジェニンおよびグルコシル- β 1-N-(ω -O-リノレイル)-トリアコンタノイル-トリヒドロキシエイコサスフィンジェニンである。

セラミドから ω -エステル化セレブロシドはセラミドからグルコシル化によって調製することができる。同様にしてセラミドはセレブロシドから ω -エステル化セラミドはセラミドからセレブロシドから脱グリコシル化によって調製することができる。 ω -エステル化セラミドは α -オキシセラミドから適当なカルボン酸とのエステル化によって調製することができる。これらの各段の反応のための技術は当該分野で公知である。

脂肪酸として特徴付けられているこれらの成分については、"脂肪酸"という用語は α -オキシ脂肪酸および非オキシ脂肪酸の双方ならびに飽和および不飽和脂肪酸および直鎖および枝分かれ鎖の脂肪酸を含む。直鎖の非ヒドロキシル化脂肪酸が好ましい。脂肪酸の鎖長中の炭素原子は一般に25までである。例としてはパルミチン(炭素原子16、飽和)、ステアリン(炭素原子18、飽和)、リノール(炭素原子18、二重結合)、リノレイン(炭素原子18、3個の二重結合)、コルンビン(炭素原子18、3個の二重結合、リノレイン酸のトランス異性体)、アラキド(炭素原子20、飽和)、アラキド(炭素原子20、4個の二重結合)、リグノセリン(炭素原子24、飽和)およびカルボン(炭素原子24、1個の二重結合)酸が挙げられる。炭素原子12-20の酸が好ましい。

好ましい必須脂肪酸はコルンビン酸およびリノール酸であり、リノール酸が最も好ましい。非必須または混合脂肪酸は他の全ての脂肪酸である。これらの中、パルミチン酸とステアリン酸が好ましくパルミチン酸が最も好ましい。脂肪酸のエステルはアルキル部分の炭素原子が一般に6以下である低級アルキルエステルである。好ましいエステルはトリグリセリド等のようなグリセリドである。脂肪酸および脂肪酸エステルとしては植物性油を用いることができる。例としてはコーン油(リノール、オレイン、パルミチンおよびステアリン酸)、サフラワ

特表平7-507326 (6)

一油（主としてリノール酸）、ヒマワリ油（主としてリノール酸とオレイン酸との混合トリグリセリド）、大豆油（主としてリノール酸およびリノレイン酸）、およびビーナッツオイル（主としてリノール酸およびリノレン酸）が挙げられる。

本発明の脂質組合せ体の好ましい効果はそれらが急性の障害を受けてから4時間後に角質層のバリア機能を正常化または促進できるようにして、バリアの修復が最初は遅らされても、すなわち最初は脂質の投与によって搅乱されたり、感化されたりしてもその修復が正常化しないことは改善されることを示す点にある。本発明による好ましい脂質組合せ体は急激な障害を受けてから4時間後における角質層のバリアの修復を著しく促進するようなものである。本発明の全ての組成物の中、これらの混合物が皮膚の障害に対する最も効果的な治療剤である。

本発明による外用調合物における全脂質含有分は厳密なものではなく溶解度の上限にまで到る広い範囲で変化する。一般に全脂質含有分は0.1ないし6.0重量%の範囲である。好ましい範囲は1ないし2重量%である。

本発明の脂質組合せ体を含む外用調合物は皮膚および/または粘膜に対する有用な効果のために施される。調合物は表皮に対して溶剤を浸透する際に用いられる種々の賦形剤を含む物理的に許容される担体中に分散または溶解される。これらの賦形剤は開発技術分野において周知である。調合物は種々の形態をとることができ。それらの例はローション、溶液、ゲル、クリーム、軟化クリーム、軟膏およびスプレーである。多くの用途について四合物中に種々の不活性剤を混入させて作用域全体の調合物の均一な仕上がりを促進することが好ましい。これらの不活性剤の例としては界面活性剤、軟化剤、潤滑剤、乳剤あるいははう粉剤があげられる。

「治療的に有効な量」とは反復して何回も治療する際に症状の実質的な緩和を生じるような任意の量を示す。任意の所定の場合における最適な量は開発技術分野の当業者にとって容易に明らかであり、もしくは通常の実験によって求めることができる。

0.1ないし1.0%である。最も適当な濃度は臨床的な指示によるものであり、そして当業者には明らかであろう。

本発明の脂質組合せ体を用いる調合物は表皮バリアの破壊ないしは機能の変質を生じる皮膚および粘膜の疾患および疾病を良好に治療および予防する。この結果、これらの調合物は以下の任意の状態に対して効果的に適用することができる。

- (1) 肛門炎3-3週以内の未熟児。
- (2) アトピー性および脂漏性皮膚炎およびその他の過敏症による皮膚炎。
- (3) 環境的または職業的傷害によって生じる湿疹性皮膚炎、特にアレルギー性のおよび刺激性の接触、クラレケ湿疹、光アレルギー性、光毒性および植物光毒性の皮膚炎、放射および阻害性の皮膚炎。
- (4) 化学的および熱的火傷を含む皮膚外傷による痕跡および凹痕、および静脈、動脈の本体病を含む血管の損傷あるいは出血によるまたは糖尿病性の潰瘍および凹痕。
- (5) 魚鱗病。
- (6) 表皮水疱症。
- (7) 乾癬その他の丘疹鱗状疾患。
- (8) 内因的老化および/または皮膚照射病の皮膚変化。
- (9) 既往的歴による水疱。
- (10) コルチコステロイド薬についての反応および予防。
- (11) 皮膚剥離を生じおよび/または表皮バリアを破壊するその他の公知のまたは有効な治療剤用の基剤。
- (12) 痘瘍的ないし環状的に発現されるあるいは遺伝的素因による皮膚疾患を防止するために表皮バリアを強化する必要性。

これらの調合物を投与する最適な方法および頻度は当業者にとって明らかであり、または通常の実験によって決定することができる。ほとんどの場合において、扁平領域または豆ましい作用を得ようとする領域に薄い層を局部的に適用することによって効果的な結果が得られる。適応しようとする状態、その段階あるいは程度および施用が治療ないしは予防のいずれのために行われるかによって2日ないし3日毎に1回の施用から毎日4回ないしはそれ以上の施用に到る施用頻度によって効果的な結果が得られる。

本発明の調合物はまた他の治療剤を施すための基剤としても作用し、このように用いられる時にはかかる治療剤に対する臨床的反応を改善する。これらのその他の治療剤の例としては：

- (1) 消炎剤、例としてコルチコステロイド、コルチシン、スルファサラシンおよびスルファン：
- (2) 抗生物質、例としてキノロン、マクロリド、ペニシリン、セファロスボリン、スルフォンアミドおよびテトラサイクリン。
- (3) 抗ウイルス剤、例としてアシクローバ、イドクシクリン、ジトブジン、d-4-1、ビダラビンおよびトリフルリジン：
- (4) 抗真菌剤、例としてケトコナゾール、エナゾール、グリセオフルビン、クロブリックスおよびナフチジン：
- (5) 抗ヒスタミン剤、例：デフェンヒドラミン、アステミゾール、ヒドロキシン、ドクセビン、アミトリプチリン、シプロヘクビジンおよびナトリウムクロムリン：
- (6) 止痒剤、例としてカンファール、メントール、フェノール、ベンゾカイン、ベンジルアルコール、サリシル酸、ジシクロインおよびラモキシン：
- (7) 抗湿性防腐剤、例としてメトトリクセート、ピリトリキシム、シスプラチン、5-フルオロウラシル、ブレオマイシン、カームスチン、オキシ尿素、アザチオブリン、および窒素ムスター。
- (8) カルボン酸同族体、例として1-モノラウリル酸、アゼライン酸およびドデカニジオン酸。
- (9) 天然および合成のビタミン類および同族体、例としてビタミンD、カルシビトリオール、1,25-デオキシコレカルシフェロール、レチニルパルミテート、レチニルアスコルベート、イソトレチノイン、エトトレチネート、およびレチノイン酸ならびに
- (10) アルテミシニン同族体、例としてアルテスネット、アルテエーテル、アルテメーテル、ジヒドロアルミシニンおよびアルテレニン酸がある。

これらの非脂質治療成分の濃度は広範に変えられる。典型的な範囲は約0.1ないし1.0%である。

本発明は例えば人、家庭のベット、家畜およびその他の農場の動物などを含めた哺乳類の皮膚の治療に一般的に適用することができる。

以下の例は例示のために示される。それらは本発明を何等限定もしくは制限する意図のものではない。

以下の実施例および表中において用いられている略号は次の通りである。

A.C. : N-(ω-O-リノール酸)ドトリアコントノイル-エイコサスフィンジェニン、リノール酸でω-エステル化され、アミド結合において炭素原子3-0の酸部分を有するスフィンゴシン-基質のアシルセラミド。

Cer : 牛のセラミド
CH : コレスチロール
LA : リノール酸
PA : パルミチン酸
SA : ステアリン酸
GC : ガラクトセレブロシド1、グリコシル部分にラクトースを有するグリコスフィンゴ脂質
T : グリコシル部分にトレハロースを有するグリコスフィンゴ脂質
Pet : ワセリン
gly : グリセリン

実施例

本例では本発明による調合物並びに本発明の範囲外の調合物による処置に引き続く皮膚導電率の測定について報告する。皮膚導電率は角質層の含水分の尺度であり、そして平均導電率が高いほど皮膚の含水分が高くして保湿剤はより効果的である。

供試調合物は脂質を選択されたモル比でプロピレングリコールおよびエタノ

特表平7-507326 (7)

表A

平均導電率 -

保湿性の尺度として

適用組成物 (モル比)	平均導電率 (ジーメンス)
パネル1:	
なし (供試調合物による施用前に行われた測定)	- 1. 9
La c Hydrin (登録商標) V	2 3 7. 7
Avon ANEW (登録商標)	6 2 4. 4
試形剤+下記に示す添加物	
(試形剤はプロビレングリコール/エタノール 7:3、添加物の合計は調合物の2-3質量%)	
CH/AC/SA (2:1:1)	6 9. 6
CII/GC/LA/PA (1:1:1:3)	8 9. 9
CII/GC/AC/SA (2:1:1:3)	9 5. 4
CII/AC (3:1)	1 1 1. 4
パネル2:	
なし (供試調合物による施用前に行われた測定)	4. 7
アーデンセラミドドロップレット (Arden Ceramide Droplets)	5 7. 7
試形剤+下記に示す添加物	
(試形剤はプロビレングリコール/エタノール 7:3、添加物の合計は調合物の2-3質量%)	
CH/AC (2:1)	1 2 6. 9
CH/Cer/LA/PA (3:1:1:1)	1 2 2. 4
CH/AC/PA (4:1:2.5)	1 3 0. 4
50%CH/AC (2:1)	3 8 3. 2
25%pet. 25%gly	

実施例2

本発明調合物の被塗された表皮のバリア機能の修復能を以下のように試験した。まず、し1-2週間の無毛マウスを腋間に無水アセトンを反復塗布することによって処置し、皮膚バリアを変質させた。次いで限界水分分析器（ベンシルバニア州、ウォーリントン、ミーゴ（MeeGo社）を用いて経皮水分損失（TEWL）率を測定した。TEWL率が2.0 g/m²/hを超えた時にただちに供試調合物をバリアの変質した領域に塗布し、各調合物は5個域に塗布した。調合物はプロビレングリコールとエタノールとの7:3の体積/体積比の混合物中に溶解した脂質または脂質の組合せ体、または試形剤のみからなっていた。各供試調合物た脂質または脂質の組合せ体、または試形剤のみからなっていた。各供試調合物を10-12匹のマウスに施した。供試調合物の塗布後、4.5分、4時間および8時間後にTEWLの測定をさらに行った。これらの測定の値を供試調合物の塗布直前に得られた値と比較してバリアの修復度を求めた。結果を下記表Bに示すが、ここでTEWLは供試調合物の塗布前の値の100分比として示す。各脂質または脂質組合せ体についての修復の度合いを試形剤のみについて得られた値と比較することによりどのような作用か脂質または脂質組合せ体の含有に起因しているかを決定することができる。

表中、第2、3および5欄に記載された値は各供試調合物の塗布後、4.5分、1時間および8時間におけるそれぞれのTEWLを表す。これらの値は供試化合物の塗布直前ににおけるTEWLの100分比として示されている。従って、100以下の百分比はバリア機能の修復を示すが、脂質（類）に起因する修復は100分比か試形剤のみについて得られた値以下になるときにのみ見られる。100以上の100分比はバリア機能の修復よりはむしろ一層の悪化を示し、この一層の悪化は供試調合物に起因するものである。表中には示されていないが、本発明の範囲内の調合物の使用は塗布後3.0-3.6時間後では0%TEWLまたは角質層の完全な修復を生じた。

表Bは多くの調合物が保湿剤として有効に作用するが、二、三のわずかな選択されたものがバリア機能修復用の効果的な薬剤としても作用することを示す。たとえばこの表によればワセリンが単独では4時間でTEWLを50-1%に低下

させながら、ペテロラタムとコレステロール、セラミド、リノレイン酸およびパルミチン酸の3:1:1:1の組合せ体との組み合わせはTEWLの100分比を更に41-6%まで低下させることが示される。さらに別の例として、NEUTROGENA (登録商標) ノルウェーハンドクリーム (Norwegian Hand Cream) はTEWLを30-70%まで低下させるが、このクリームをコレステロールおよびアシルセラミドの1:1の組合せ体と組み合わせると更にTEWLしが18-3%に低下する。その他の有利に作用する組合せ体はこの表から明らかである。

特表平7-507326 (8)

表B
パリア機能の修復
0時間における経表皮水分損失(最大値)の100分比と
して表した種々の時間間隔での経表皮水分損失(最大値)

施用組成物 0. 75時間に 4時間における P値 (ND: 8時間における
(活性成分 おけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間における(0時間における NS: 頭著 (0時間における
るTEWLの%) るTEWLの%) でない) るTEWLの%)

試験系列1:
賦形剤のみ 87. 0 67. 5 ND 44. 6
(プロピレン
グリコール/
エタノール,
7:3)

賦形剤+
(添加物2-3
重量%):
Cer - 113. 8 0. 001 -
AC - 93. 5 0. 01 -
CH - 69. 5 NS -
PA - 67. 3 NS -
SA - 69. 1 NS -
pet 49. 2 50. 1 0. 01 -
gly 88. 3 53. 1 0. 1 29. 1
T - 58. 0 0. 1 -
CH/Cer(1:1) - 91. 7 0. 01 -
CH/LA(1:1) - 88. 0 0. 01 -

CH/Cer(1:1:1)	-	66. 0	NS	-
CH/Cer/PA (1:1:1)	-	66. 8	NS	-
CH/Cer/SA (1:1:1)	-	67. 4	NS	-

試験系列2:
賦形剤のみ - 66. 6 ND -
(プロピレン
グリコール/
エタノール,
7:3)

賦形剤+
(添加物2-3
重量%):

CH/AC/SA(2:1:3)	94. 7	17. 6	0. 0001	5. 8
CH/AC/SA(2:1:4)	-	28. 1	0. 001	-
50%CH/AC/SA(2:1:3)	30. 6	13. 9	0. 00005	6. 7
25%pet				
25%gly				
CH/GC/LA/SA (1:1:1:1)	-	77. 3	NS	-

表Bパリア機能の修復
---続き
0. 75時間に 4時間における P値 (ND: 8時間における
(活性成分 おけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間における(0時間における NS: 頭著 (0時間における
るTEWLの%) るTEWLの%) でない) るTEWLの%)

CH/AC(0.25:1) - 50. 2 0. 01 -
CH/AC(0.67:1) - 23. 6 0. 0005 -
CH/AC(1.33:1) - 26. 9 0. 001 -
CH/AC(1.5:1) - 18. 4 0. 0001 -
CH/AC(2:1) 102. 3 17. 4 0. 0001 11. 0
CH/AC(2.5:1) - 24. 5 0. 0005 -
CH/AC(3:1) - 22. 1 0. 0001 -
CH/AC(3.5:1) - 20. 3 0. 0001 -
CH/AC(4.6:1) - 47. 0 0. 01 -
75%CH/AC(2:1) 43. 1 21. 0 0. 0001 10. 1
25%pet
75%CH/AC(2:1) 82. 4 16. 8 0. 0001 8. 0
25%gly
50%CH/AC(2:1) 40. 2 17. 9 0. 0001 7. 0
25%pet
25%gly
75%CH/AC(4:1) 47. 6 33. 9 0. 001 22. 3
25%pet
75%CH/AC(4:1) 109. 6 37. 3 0. 001 17. 5
25%gly
CH/AC/PA(3:1:1) - 26. 9 0. 001 -
CH/AC/PA(4:1:2.5) - 26. 8 0. 001 -
CH/AC/SA(2:1:2) - 28. 7 0. 001 -

特表平7-507326 (θ)

表Bバリア機能の修復 --- 続き

施用組成物 0. 75時間に 4時間における P値 (ND: 8時間における
(活性成分 におけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間における (0時間における NS: 頗著 (0時間における
るTEWLの%) るTEWLの%) でない) るTEWLの%)

CII/GC/LA/SA 117.4 23.8 0.0005 15.2
(2:1:1:1)

試験系列3:

試形剤のみ - 67.5 ND -
(プロピレン
グリコール/
エタノール,
7:3)

試形剤+

(添加物2-3

重量%):

CII/Cer/LA/PA - 60.7 NS -
(1:1:1:1)
CII/Cer/LA/PA - 37.4 0.001 -
(2:1:1:1)
75%CII/Cer/LA/PA - 41.6 0.05
(3:1:1:1) (vs pet)
25% pet
CII/Cer/LA/PA - 28.0 0.001 -
(3:1:1:1)
CII/Cer/LA/PA - 49.5 0.01 -

(4:1:1:1)
CII/Cer/LA/PA - 56.5 0.1 -
(5:1:1:1)
CII/Cer/LA/PA - 61.5 NS -
(5.5:1:1:1)
CII/Cer/LA/PA - 58.6 0.1 -
(1:1:1:1.5)
CII/Cer/LA/PA - 46.0 0.01 -
(1:1:1:2)
CII/Cer/LA/PA - 32.0 0.001 -
(1:1:1:3)
CII/Cer/LA/PA - 56.0 0.1 -
(1:1:1:3.5)
CII/Cer/LA/PA - 69.7 NS -
(1:1:1:4)

表Bバリア機能の修復 --- 続き

施用組成物 0. 75時間に 4時間における P値 (ND: 8時間における
(活性成分 におけるTEWL TEWL 偏差なし: TEWL
のモル比) (0時間における (0時間における NS: 頗著 (0時間における
るTEWLの%) るTEWLの%) でない) るTEWLの%)

CII/GC/LA/SA - 50.2 0.01 -
(1:1:1:2)
CII/Cer/LA/SA - 34.8 0.001 -
(1:1:1:3)
75%CII/Cer/LA/PA 51.7 41.6 0.01 -
(3:1:1:1)
25% pet
CII/Cer/LA/PA - 36.6 0.001 -
(2:2:1:1)

試験系列4:

試形剤のみ - 66.6 ND -
(プロピレン
グリコール/
エタノール,
7:3)

Avon Anew
(登録商標名) - 71.9 NS -
Lacthydri V
(登録商標名) - 63.8 NS -
アーデンセラミド
ドロブレット - 52.9 0.1 -
LACTICARE
(登録商標名) - 50.2 0.01 -

試形剤+

(添加物2-3

重量%):
CII/Cer/AC/LA/PA - 30.7 0.001 -
(3:1:0.5:1:1)
CII/Cer/AC/LA/PA - 32.8 0.001 -
(4:1:0.5:1:2)
CII/Cer/AC/LA/PA - 32.8 0.001 -
(4.5:0.5:1:0.5:1.5)
CII/Cer/AC/LA/PA - 46.7 0.01 -
(4:1:0.5:2:1)

試験系列5:

試形剤のみ
(NEUTROGENA
(登録商標)
ハンドクリーム) - 37.0 ND 20.9

特表平7-507326 (10)

表B バリア機能の修復 --- 続き

施用組成物	0.75時間に おけるTEWL	4時間における TEWL	P値 (ND : NS : 頭者)	8時間における TEWL
(活性成分 のモル比)	(0時間におけ るTEWLの%)	(0時間におけ るTEWLの%)	偏差なし : NS : 頭者	(0時間におけ るTEWLの%)

賦形剤+

(添加物2-3

質量%):

CH/AC(1:1)	-	18.6	0.0001	9.2
CH/AC(2:1)	-	24.6	0.001	7.0
CH/AC/PA(4:1:2.5)	-	23.5	0.001	8.5
CH/AC/PA(3:1:1)	-	28.9	0.02	21.2
CH/AC/PA/Cer/La (4:0.5:2:1:1)	-	26.0	0.001	14.3

試験系列 7 :				
試形剤のみ	-	20.8	ND	23.4
(NEUTROGENA				
(登録商標)				
ハンドクリーム)				
試形剤 +				
(添加物 2-3				
質量%) :				
CH/GC/LA/PA	-	11.2	0.01	9.8
(1:1:1:3)				
CH/CC/LA/PA	-	23.9	NS	13.7
(1:3:1:1)				

試験系列 6 :
 臭形剤のみ
 (NEUTROGENA
 (登録商標) - 30.2 ND
 ハンドクリーナ)

試形剤 +				
(添加物 2 - 3				
重量 %) :				
CH/Cer/PA(2:1:1) -	2 3. 2	0. 0 5	-	-
CH/Cer/LA/PA (2:1:1) -	2 2. 0	0. 0 5	-	-
CH/Cer/LA/SA -	1 9. 2	0. 0 0 1	-	-
(1:1:1:3)				

表C 統計的有り－ 表Cからのデータの集約

組成物	4時間でのTEWL		試験剤に対する	
	(0時間でのTEWLの%)		P値	
CH/AC(1.5:1)	18.4		<0.01	
CH/AC(2.5:1)	24.5		<0.01	
CH/AC(3.5:1)	20.3		<0.01	
CH/AC(2:1.5)	26.9		<0.01	
CH/AC(2:3)	23.6		<0.01	
CH/AC(2:1)	17.4		<0.2	
75% CH/AC(2:1), 25% pet	21.0		<0.01	
75% CH/AC(2:1), 25% gly	16.8		NS	
50% CH/AC(2:1), 25% pet, 25% gly	17.9		<0.2	
CH/AC/SA(2:1:3)	17.6		<0.2	
50% CH/AC/SA(2:1:3)	13.9		ND	
25% pet, 25% gly				
CH/AC/SA(2:1:2)	28.7		<0.0001	
CH/AC/SA(2:1:4)	28.1		<0.0001	
CH/GC/LA/SA(2:1:1:3)	23.8		<0.0001	
CH/GC/LA/SA(1:1:1:1)	77.3		<0.0001	
CH/GC/LA/SA(2:1:1:2)	38.6		<0.0001	
CH/GC/LA/SA(2:1:1:3)	29.5		<0.0001	
50% CH/GC/AC/SA (2:1:1:3), 25% pet, 25% gly	17.7		<0.2	
エリザベス アーデン セラミド	52.9			<0.0001

ドロップレット

LACHYDRIN (ラキドリン) 5 % ローション	63.8	< 0.0001
Avon ANER ローション (アーヴン商標名)	71.9	< 0.0001
LACTICARE (ラティックケア) ローション	50.2	< 0.0001
ワセリン	50.1	< 0.0001

表C
統計的有意
表Bからのデータの集約

組成物	4時間でのTEWL 賦形剤に対する	
	(0時間での TEWLの%)	P値
NEUTROGENA (登録商標名)	37.0	<0.0001
ハンドクリーム	53.1	<0.1
グリセリン		

表D
比較統計的有意

組成物	4時間でのTEWL 賦形剤に対する	
	(0時間での TEWLの%)	P値
50% CH/AC/SA(2:1:3)	13.9	ND
25% pet. 25% gly		
CH/AC(2:1)	17.4	<0.2
CH/Cer/LA/PA(3:1:1:1)	28.0	<0.0001
CH/AC/PA(3:1:1)	26.9	<0.0001
CH/AC/PA(4:1:2.5)	26.8	<0.0001
75% CH/AC(2:1), 25% gly	16.8	ND
75% CH/AC(2:1), 25% pet	21.0	≤0.2
50% CH/AC(2:1)	17.8	NS
25% pet. 25% gly		
CH/AC(2:1)	17.4	NS
50% CH/GL/AC/SA (2:1:1:3), 25% gly.	17.7	ND
25% pet		
CH/GC/AC/SA(2:1:1:3)	29.5	<0.001
CH/GC/LA/SA(2:1:1:3)	28.8	<0.02

本明細書中におけるその他の実施例は本発明の範囲内の調合物の保湿能を示す。

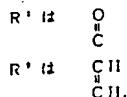
実施例3

以下に列記する脂質相をまず70°Cに加熱してそれらを液状にし次いでこの液化した脂質相を以下に列記する水性相と組合せ: 同様にして加熱し、そして二相をラウリル硫酸ナトリウム乳化剤と混合することによって外用調合物Aを調製した。これによりローションの形態としての乳液が生成された。

脂質相中におけるアシルセラミドに対するコレステロールのモル比は4:1であった。

脂質相	重量パーセント
コレステロール	7.72
アシルセラミド*	4.28
水性相	
ラウリル硫酸ナトリウム 3.0% 溶液	7.00
グリセロール	2.00
イミダゾリジニル尿素	0.30
メチルバラベン	0.20
プロピルバラベン	0.05
蒸留水	残部

* 本実施例において用いられる"アシルセラミド"という用語はセラミド-基質の化合物について前記の一般式を有するものであり、ここで



R³ は $\begin{array}{c} O \\ || \\ R^4 - C - O - R^5 \end{array}$ であり、
式中、R³ は炭素原子数2-9の二価の飽和アルキル鎖であり、
R⁴ はリノレン酸残基であり、そして
XはHである。

実施例4

調合物Aと同様にして外用調合物Bを調製し再度クリーム状の乳液を生成した。脂質相中におけるコレステロール対ガラクトセレブロシドI対リノレン酸のモル比は3:1:1であった。

脂質相	重量パーセント
コレステロール	17.37
ガラクトセレブロシドI	11.09
リノレン酸	4.20
水性相	
ラウリル硫酸ナトリウム	7.00
グリセロール	3.00
イミダゾリジニル尿素	0.30
メチルバラベン	0.20
プロピルバラベン	0.05
蒸留水	残部

実施例5

日常の業務に頻繁な手袋の交換や手洗いが含まれ、そして全員が非炎症性でざらざらした断続的な手の搔痒にかかっている百5人の保健ケアワーカーは結果として常通の保湿ローションによる搽めて僅かな免荷およびアクアホール (Aqua-phor) 等のような被覆グリースによる部分的な免荷しか得られていなかった。各

ワーカーに毎日三回ずつ調合剤Aを陰布することにより平均6日間以内にざらつきおよび症状が完全に免荷された。この生成物を隔日に連続して使用したところ、効果的に保たれていた。

実施例6

覚解傾向にあるアトピー性皮膚炎にかかっている3人の患者はすべて著しい乾燥症にかかっていたが肢端において最も頭著となる魚鱗症には悩んでいた。3人すべてに対して市販の保湿剤を試み、そしてすべての三つのケースにおいてその状態には改善が示されなかった。ワセリン等のような炭化水素被覆混合物の使用は改善を生じた。毎日2回ないし4回調合物Bを施すと乾燥症が3ないし4日以内で完全に解消された。保全のために毎日陰布することによって再発が防止された。

実施例7

以下に列記する脂質を70°Cに加熱してそれらを液状とし、引き続いて液化された脂質を以下に列記する水性相成分およびラウリル硫酸ナトリウム乳化剤と混合することによって外用調合物Cを調製した。脂質層中における(コレステロール) : (セラミド) : (リノール酸) : (パルミチン酸) のモル比は3:1:1:1であった。この結果、クリーム状の乳液が得られた。

脂質相

	重量パーセント
コレステロール	1.61
牛セラミドIII型	5.37
リノール酸	2.80
パルミチン酸	2.57

水性相

ラウリル硫酸ナトリウム30%溶液	7.00
グリセロール	2.50
イミダゾリジニル尿素	0.30

メチルバラベン	0.20
プロピルバラベン	0.05
蒸留水	残部

実施例8

全員が野外の農業従事者であり、そして全員が鱗片状で鱗状の細かい鱗のある脂の皮膚を有する4人の中年女性は日々の保湿ローションに対して悩めて何んな反応しか得ていなかった。各女性に対して外用調合物Cを毎日2回ずつ陰布すると脂化はすべての場合において一週間以内で消失した。一日2回づつ陰布の4週間後、すべての4人の女性の皮膚はしなやかさおよび皮膚のはりに著しい改善を示した。

前記は主として例示のためになされたものである。本発明の範囲内においてここに開示した成分、割合、附加的成分、適用方法およびその他の本発明のパラメータが段々の方法でさらに改善もしくは改良されることは当該者にとっては容易に明らかであろう。

国際四立口告

Classification of subject matter		PCT/US 93/05798
IPC 5 A61K1/525 A61K1/70 A61K7/48 // (A61K31/575, 31:23, 31:20), (A61K31/575, 31:20, 31:16), (A61K31/70, 31:575, 31:20)		
A. FIELD OF SEARCH		
B. FIELDS OF SEARCH		
IPC 5 A61K		
Description of subject matter (including components to the extent that each component is included in the field searched)		
Description of subject matter (including components to the extent that each component is included in the field searched)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Fields of search, esp. additional, where appropriate, of the relevant document	Reference or status (a)
X	WO,A,30 01323 (J.E. BERNSTEIN) 22 February 1990 see the whole document	1-20
X	ES,A,2 013 792 (KAO CORPORATION) 1 June 1990 see the whole document & Application JP870024391 cited in the application	1-20
E	EP,A,0 556 957 (UNILEVER PLC) 25 August 1993 see the whole document	1-20 -/-
X Positive documents are listed in the continuation of box C.		
X Positive documents are listed in the continuation of box C.		
1. Technical content of subject documents:		
1' documents relating to the present case of Oil on Water emulsion used for the protection of skin		
1" documents from published or other sources		
2. Technical content of prior art:		
2' documents which may be relevant due to general interest, but which do not relate to the present case		
2" documents which may be relevant due to general interest, but which do not relate to the present case, and which relate to another area of technology		
3. Technical content of documents which relate to the present case:		
3' documents relating to the present case, but which do not relate to the present case		
3" documents relating to the present case		
Date of the 1st. of continuation of the continuation document		Date of issue of the continuation documents
8 November 1993		23. 11. 93
Name and mailing address of the USA		Address of the USA
Sergio P. Diaz, P.O. Box 100000		ORVIZ DIAZ, P

Classification of documents considered to be relevant		PCT/US 93/05798
Category	Fields of search, esp. additional, where appropriate, of the relevant document	Reference or status (a)
X	ARCH. DERMATOL. vol. 127, no. 6, June 1993 pages 728 - 738 H.-Q. HAM 'Exogenous lipids influence permeability barrier recovery in acetone-treated murine skin.'	1-20
X	EUR. J. DERMATOL. vol. 1, no. 1, 1991 pages 39 - 43 H. KERSCHER 'Skin corneolipids: structure and function.'	1-20
X	J. INVEST. DERMATOL. vol. 87, no. 6, 1986 pages 758 - 761 G. IROKAWA 'Selective recovery of deranged water-holding properties by stratum corneum lipids.'	1-20
X	J. INVEST. DERMATOL. vol. 95, no. 1, 1991 pages 645 - 651 G. IROKAWA 'Stratum corneum lipids serve as a bound-water modulator.'	1-20
X	ARCH. DERMATOL. RES. vol. 281, no. 1, 1989 pages 45 - 50 G. IROKAWA 'Influence of intercellular lipids in water-retention properties of the stratum corneum: induction and recovery study of surfactant dry skin.'	1-20
X	GB,A,2 178 312 (KAO CORPORATION) 11 February 1987 see the whole document	1-20
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 11, no. 115 (C-415)10 April 1987 & JP,A,61 260 008 (SUMSTAR INC) 18 November 1986 see abstract	1-20
Y	ARCH. DERMATOL. vol. 123, no. 10, 1987 pages 1381 - 1384 P.V. WERTZ 'Essential fatty acids and epidermal integrity.'	1-20
-/-		

国際検査報告		International Application No. PCT/US 93/05798	
C) Considered DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Document No. Publ. No. of this Int'l. Application	
1 copy		Subsequent to date this	
Y	J. INVEST. DERMATOL. vol. 90, no. 1, 1988 pages 259 - 262 V. ABRAHAM 'Fusion patterns of liposomes formed from stratum corneum lipids.' see the whole document	1-20	
Y	BIOCHIM. BIOPHYS. ACTA vol. 939, no. 2, 1988 pages 403 - 408 V. ABRAHAM 'Effect of epidermal suglycosylceramides and sacylcerebrosides on the morphology of liposomes prepared from stratum corneum lipids.' see the whole document	1-20	
Y	WO-A-86 00015 (PENTAPHARM A.G.) 3 January 1986 see page 1 - page 2, line 15; claim 5	1-20	
Y	EP-A-0 097 059 (UNILEVER NV) 28 December 1983 see page 1-3 see page 17-23 see page 29-36; claims	1-20	
Y	EP-A-0 278 505 (ESTEE LAUDER INC.) 17 August 1988 see the whole document	1-20	

国際検査報告		International Application No. PCT/US 93/05798	
Patent document cited in search report		Patent family member(s)	
WO-A-9001323	22-02-90	AU-A- 4216089	05-03-90
ES-A-2013792		NONE	
EP-A-0556957	25-08-93	AU-A- 3201503 CA-A- 2087691	12-08-93 24-07-93
GB-A-2178312	11-02-87	JP-A- 62029508 DE-A- 3624389 FR-A- 2585568 GB-A-8 2213723 US-A- 5053229	07-02-87 12-02-87 06-02-87 23-08-89 01-10-91
WO-A-8600015	03-01-86	CH-A- 658785 EP-A- 0185688	15-12-86 02-07-86
EP-A-0097059	28-12-83	AU-B- 546872 AU-A- 1575783 CA-A- 1257252 GB-A-8 2126892 JP-B- 1045442 JP-C- 1579887 JP-A- 5900711B US-A- 4950688 US-A- 5202357	25-09-85 22-12-83 11-07-89 04-04-84 03-10-89 13-09-90 14-01-84 21-08-90 13-04-93
EP-A-0278505	17-08-88	DE-A- 3871974 JP-A- 63270617	23-07-92 08-11-88

フロントページの続き

(51) Int.Cl. 6
A 6 1 K 31/20
31/23
31/575 識別記号 9454 - 4C
ADA 9454 - 4C

(31) 優先権主張番号 953, 603
(32) 優先日 1992年9月29日
(33) 優先権主張国 米国 (US)

F I

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,
TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY,
CA, CH, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, H
U, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, MG, MN
, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SK, UA, US, VN

(72) 発明者 フェインゴールド、ケニス アール。
アメリカ合衆国 94901 カリフォルニア
州 サンラファエル フォーブス アベニ
ュ 214

(72) 発明者 ソーンフェルド、カール アール。
アメリカ合衆国 97914 オレゴン州 オ
ンタリオ ノース ウエスト セカンド
アベニュー 1054